



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월20일
(11) 등록번호 10-2579485
(24) 등록일자 2023년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07H 23/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/12 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-7018429
(22) 출원일자(국제) 2016년07월27일
심사청구일자 2021년06월09일
(85) 번역문제출일자 2018년06월28일
(65) 공개번호 10-2018-0134835
(43) 공개일자 2018년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/072010
(87) 국제공개번호 WO 2017/183217
국제공개일자 2017년10월26일
(30) 우선권주장
JP-P-2016-085145 2016년04월21일 일본(JP)
PCT/JP2016/065660 2016년05월27일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
US03816619 A
W02004050665 A1
Oncology, 1974, 30, 405-422.

(73) 특허권자
오하라 야꾸형 교교 가부시키키가이샤
일본 5203403 시가현 코카시 코카쵸 토리이노
121-15
(72) 발명자
사코 마고이치
일본 5203403 시가현 코카시 코카쵸 토리이노
121-15 오하라 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 이야
꾸 카이하즈 켄큐쇼 내
스기야마 신페이
일본 5203403 시가현 코카시 코카쵸 토리이노
121-15 오하라 야꾸형 교교 가부시키키가이샤 이야
꾸 카이하즈 켄큐쇼 내
(74) 대리인
김종선, 이형석

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 5-아자사이티딘류의 당 부분(糖部) 실릴에테르 유도체

(57) 요약

골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수종양 치료약으로 임상 사용되고 있는 주사제(5-아자사이티딘 또는 2'-데옥시-5-아자사이티딘)를 대신하여 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 높은 안정성을 가지는 5-아자사이티딘 또는 2'-데옥시-5-아자사이티딘의 프로드러그를 제공한다. 화학식 (1): (화학식 중, R이 OR³기 또는 수소원자이고, R¹, R² 및 R³이 각각 수소원자 또는 화학식 (2) (화학식 중, R⁴, R⁵ 및 R⁶이 각각 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기이다.)로 표시되는 실릴기이다. 단, R¹, R² 및 R³은 동시에 수소원자인 경우를 제외한다.)로 표시되는 화합물 또는 그 염이 상기 과제를 해결하였다.

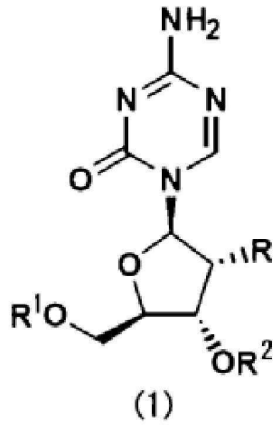
(52) CPC특허분류
C07H 23/00 (2013.01)

명세서

청구범위

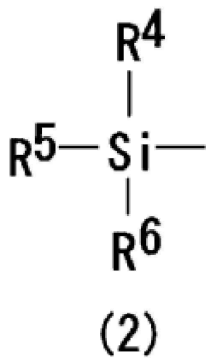
청구항 1

하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로서:



상기 화학식 (1)의 R은 OR^3 기 또는 수소원자이고,

상기 R^1 은 하기 화학식 (2)로 표시되는 실릴기이며,



(상기 화학식 (2)에서 R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기 중 하나이고, 상기 치환은 알킬기, 할로겐 원자, 시아노기 및 니트로기로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기이다.)

상기 R^2 및 R^3 은 각각 수소 원자인, 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 C1 ~ C8인 치환 또는 비치환 알킬기, C6 ~ C10인 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 C7 ~ C14인 치환 또는 비치환 아릴알킬기인, 화합물 또는 그 염.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 R^4 , R^5 및 R^6 는 각각 C1 ~ C8인 치환 또는 비치환 알킬기인, 화합물 또는 그 염.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 C1 ~ C8인 알킬기가 메틸기, 에틸기 또는 프로필기인, 화합물 또는 그 염.

청구항 5

제 3항에 있어서,

상기 C1 ~ C8인 알킬기가 에틸기인, 화합물 또는 그 염.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 화합물이 5'-0-(터셔리-부틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘, 5'-0-트리에틸실릴-5-아자사이티딘 또는 5'-0-트리에틸실릴-2'-데옥시-5-아자사이티딘인, 화합물 또는 그 염.

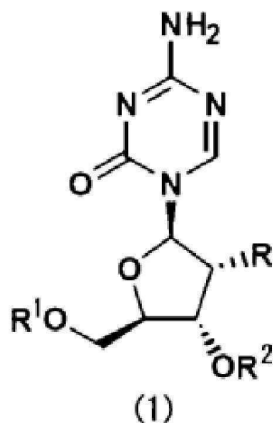
청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 화합물이 5'-0-트리에틸실릴-2'-데옥시-5-아자사이티딘인, 화합물 또는 그 염.

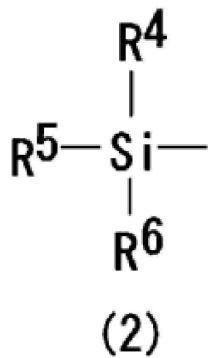
청구항 8

5-아자사이티딘 또는 2'-데옥시-아자사이티딘을 실릴할라이드 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 (1):



상기 화학식 (1)의 R은 OR^3 기 또는 수소원자이고,

상기 R¹은 하기 화학식 (2)로 표시되는 실릴기이며,



(상기 화학식 (2)에서 R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기 중 하나이고, 상기 치환은 알킬기, 할로젠 원자, 시아노기 및 니트로기로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기이다.)

상기 R² 및 R³은 각각 수소 원자인, 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 7항 중 어느 하나의 화합물 또는 그 염을 함유하는,

급성류 골수구성 백혈병, 급성전 골수구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수 형성 부전 증후군, 겸상 적혈구 빈혈, 양성종양, 각종 암, 재협착, 내피 세포의 이상 자극, 외과 수술에 의한 신체 조직의 상해, 이상 상처 치유, 이상 혈관 형성, 조직 섬유증을 일으키는 질환, 반복성 운동 이상, 고도로 혈관이 형성되지 않는 조직 이상, 및 기관 이식에 따른 증식성 반응의 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 증상의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 10

제 1항 내지 제 7항 중 어느 하나의 화합물 또는 그 염을 이용하는,

급성류 골수구성 백혈병, 급성전 골수구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수 형성 부전 증후군, 겸상 적혈구 빈혈, 양성종양, 각종 암, 재협착, 내피 세포의 이상 자극, 외과 수술에 의한 신체 조직의 상해, 이상 상처 치유, 이상 혈관 형성, 조직 섬유증을 일으키는 질환, 반복성 운동 이상, 고도로 혈관이 형성되지 않는 조직 이상, 및 기관 이식에 따른 증식성 반응의 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 증상을 치료하기 위한 의약품.

발명의 설명

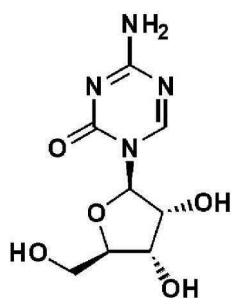
기술 분야

[0001] 본 발명은 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대해 높은 안정성을 가지고, 항 골수 종양약 5-아자사이티딘 또는 그 2'-데옥시체의 프로드러그(Prodrug)로서 이용할 수 있는 화합물의 창제에 관한 것이다.

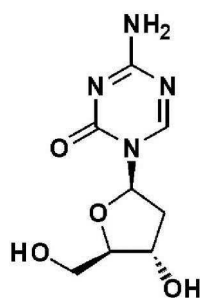
배경 기술

[0002] 5-아자사이티딘(일반명: 아자사이티딘 또는 제품명 「비다자(vidaza, 등록 상표)」 및 2'-데옥시-5'-아자사이티딘(속칭: 데시타빈 또는 제품명 「다코젠(등록상표)」은 각각 하기의 화학구조를 가지는 화합물이고, 본 명세서에 있어서는, 이를 총칭하여 「아자사이티딘류」 또는 「5-아자사이티딘류라 할 수 있다. 이러한 아자사이티딘류는

분열이 활발한 세포에 있어서 핵산 생합성 경로를 거쳐 RNA나 DAN에 침투됨으로써 단백질 합성을 억제하고, 살 세포 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다(특허문헌 1, 특허문헌 2, 비특허문헌 1).



아자사이티딘



데미타빈

[0003]

[0004]

또한, 이러한 5-아자사이티딘류는 DNA 중에 침투되면 암 억제유전자 프로모터(Promoter)영역에서 사이토신고리의 5번 자리에서 메틸기(5-methylation)가 많이 확인되는 고위험(risk)인 골수이형성 증후군에 있어서, 사이토신 고리의 5번 자리의 메틸화에 관여하는 DNA 메틸 전이효소에 대해 불가역적으로 결합하여 효소를 저해함으로써, 그 결과적으로, 암 억제 유전자의 재활성화를 촉진하는 것으로 고위험인 골수이형성 증후군 환자에게 현저한 효과를 나타내는 치료약(5-아자사이티딘이나 2'-데옥시-5-아자사이티딘)으로 임상 사용되고 있다(비특허문헌 2, 비특허문헌 3).

[0005]

그러나, 이러한 5-아자사이티딘류는 모두 혈중이나 간장에 존재하는 대사효소 사이티딘 디아미나제(cytidine deaminase)에 의해 불활성화되기 쉬워(그 반감기는 30분 이내로 되어 있다: 비특허문헌 4), 고위험 골수이형성 증후군 환자의 치료약으로 임상에서는 그다지 유효하게 이용되고 있지 않는 것이 현실이다. 그러므로, 그 대책이 강하게 요구되고 있다.

[0006]

한편, 수산기의 실릴에테르화는, 화합물의 끓는점 강하(降下)를 크게 기대할 수 있기 때문에, 분석 화학상에서는 가스-크로마토그래피(gas-chromatography) 측정용 시료의 전(前)처리법으로(특히, 수산기 부분의 트리메틸에테르화가)이용되고 있으며, (예를 들면, 비특허문헌 5 등을 참조), 또한, 완화된 조건 하에서의 탈실릴화가 가능하기 때문에, 유기합성 화학상에서는 수산기의 간편한 보호법으로 이용되고 있다(비특허문헌 6, 비특허문헌 11).

[0007]

수산기의 실릴에테르 보호의 응용으로는, 다음과 같은 예를 들 수 있다. 즉, 5-아자사이티딘의 4-위치 아미노기에 위치 선택적으로 아실기를 도입하기 위해서, 우선, 트리에틸아민 또는 피리딘 등의 염기 존재하에, 트리메틸실릴클로라이드로 5-아자사이티딘의 당 부분 수산기 모두를 트리에틸실릴에테르화한 후, 카복실산 무수물 또는 산클로라이드로 4-위치 아미노기를 아실화하고 그 후, 초산함유 메탄올 또는 알콜 처리하는 것으로 당 부분의 트리메틸실릴 보호기를 분리(脫離)하는 방법이 이용되고 있다(비특허문헌 12, 비특허문헌 13).

[0008]

또한, 의약품의 프로드러그화를 목적으로 수산기의 실릴에테르화가 검토된 예로는 예를 들면, 표면 상에 수산기를 가지는 유기 폴리머와 분자 내에 수산기를 가지는 캄토테신(camptothecin)이나 다스타닙(dastinib), 젬시타빈(gemcitabine) 등의 의약품을 디알킬실릴기로 가교하면, 산성의 생리적 조건 하에서, 각각의 의약품이 유리(遊離)되는 DDS(Drug Delivery System) 제품으로서 이용할 수 있는 것이(비특허문헌 14) 제시되거나, 항종양제 도세탁셀(docetaxel)의 2'-위치 수산기를 알킬실릴에테르화하여 나노입자화하면, 산성의 생리적조건 하에서, 도세탁셀이 유리되는 DDS제품으로서 이용할 수 있는 것이(비특허문헌 15) 제시되었다.

[0009]

그러나, 5-아자사이티딘류의 프로드러그화를 위해 당 부분 수산화기의 실릴에테르화를 검토한 예는 없고, 또한 사이티딘류의 당 부분 수산기를 실릴에테르화하는 것으로 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대해 안정화하는 것을 명확히 한 예는 없다.

[0010]

또한, 사이티딘류의 당 부분 수산기의 실릴에테르화에 관해서는, 아라-C(Ara-C)나 젬시타빈의 당 부분 수산기에 다양한 알킬기를 가지는 실릴에테르화에 대한 보고예가 있지만, 그러한 유도체의 안정성이나 반응성에 관한 명시는 없고, 또한, 화학 요법제로서의 이용에 대한 상세한 예시도 없다(특허문헌 3, 특허문헌 4).

선행기술문헌

특허문헌

[0011]

- (특허문헌 0001) 미국특허 제 3816619호 명세서.
- (특허문헌 0002) 독일특허 제 1922702호 명세서.
- (특허문헌 0003) 국제특허 제 2004/050665호 명세서.
- (특허문헌 0004) 국제특허 제 2004/050666호 명세서

비특허문헌

[0012]

- (비특허문헌 0001) 온콜로지(Oncology), 1974년, 제30권, 제5호, p. 405-422.
- (비특허문헌 0002) 과마콜로지 테라피의 전문가 의견(Expert Opinion on pharmacotherapy), 2013년, 제14권, 제9호, p. 1255-1268.
- (비특허문헌 0003) 더 저널 오브 클리니컬 인베스티게이션(The Journal of Clinical Investigation), 2014년, 제124권, 제1호, p. 40-46.
- (비특허문헌 0004) 더 저널 오브 클리니컬 인베스티게이션 (The Journal of Clinical Investigation), 1974년, 제53권 p. 922-931
- (비특허문헌 0005) 분석, 2008년, 제7권, p. 332-336
- (비특허문헌 0006) 저널 오브 아메리칸 케미컬 소사이어티 (Journanl of American Chemical Society), 1972년, 제94권, p. 6190-6191.
- (비특허문헌 0007) (비특허 문헌 007) 테트라헤도론 레터스 (Tetrahedron Letters), 1981년, 제22권, p. 3455-3458.
- (비특허문헌 0008) 신세스 (Synthesis), 1996년, p. 1031-1069.
- (비특허문헌 0009) 프로텍티브 그룹스 인 올가닉 신테시스 (Protective Groups in Organic Synthesis), 1999년.
- (비특허문헌 0010) 테트라헤도론 (Tetrahedron), 2004년 제60권, p. 5833-5871.
- (비특허문헌 0011) 테트라헤도론 (Tetrahedron), 2013년 제69권, p. 2383-2417.
- (비특허문헌 0012) 컬렉션 오브 체코슬로바키아 케미컬 커뮤니케이션 (Collectin of Czechoslovak Chemical Communication), 1996년 제61권, S23-S25
- (비특허문헌 0013) 생화학 및 바이오 피지컬 리서치 커뮤니케이션 (Biochemical and Biophysical Research Communication), 2003년, 306권, P. 558-563.
- (비특허문헌 0014) 저널 오브 아메리칸 케미컬 소사이어티 (Journal of American Chemical Society), 2012년, 제 134 권, p. 7978-7982.
- (비특허문헌 0015) 나노 레터스 (Nano Letters) 2014 년 제14권 3호, p. 1472-1476.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013]

본 발명의 과제는 5-아자사이티딘 또는 그 2'-데옥시체(화학식 (1) 참조)의 유도체이며, 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 높은 안정성을 가지고, 또한 대응하는 5-아자사이티딘류를 생리적 조건 하에서 서서히 유리할 수 있는 화합물을 항 골수종양약 5-아자사이티딘 또는 그 2'-데옥시체의 프로드러그로서 제공하는 것이다.

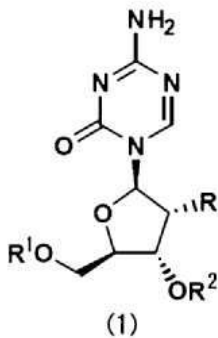
과제의 해결 수단

[0014] 본 발명자들은, 골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수 종양 치료약으로 더욱 유용한 의약을 제공하기 위해, 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 높은 안정성을 가지고, 또한 생체 내에서 핵산 생합성 경로에 침투될 수 있는 우수한 약리작용과, 우수한 물리 화학적 성질을 겸비한 새로운 화합물을 발견하기 위해 예의 연구하였다.

[0015] 그리고, 다양한 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체를 합성하고, 그 화학적 반응성을 조사한 결과, 특정 구조를 가지는 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체가 예상외로 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 우수한 높은 안정성과, 물리 화학적 성질을 나타내는 등, 의약으로서 매우 우수한 성질을 가지는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0016] 즉, 본 발명은 하기 [1]~[14]에 기재된 발명을 제공하는 것으로 상기 과제를 해결한 것이다.

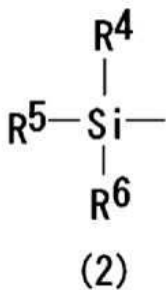
[0017] [1] 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로서:



[0018] .

[0019] 상기 화학식 (1)의 R은 OR^3 기 또는 수소원자이고,

[0020] R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 수소원자 또는 하기 화학식(2)의 실릴기이며,



[0021] .

[0022] 상기 화학식 (2)의 실릴기는 각각 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기 중 하나인 R^4 , R^5 및 R^6 를 포함하는 것인,

[0023] 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염(단, R^1 , R^2 및 R^3 가 동시에 수소원자인 경우는 제외된다.).

[0024] [2] [1]의 기재에 있어서,

[0025] 상기 R^1 은 화학식(2)로 표시되는 실릴기이고, 상기 R^2 및 R^3 는 수소원자인, 화합물.

[0026] [3] [1]의 기재에 있어서,

[0027] 상기 R^1 및 R^2 는 각각 화학식(2)로 표시되는 실릴기이고, 상기 R^3 는 수소원자인, 화합물.

[0028] [4] [1]의 기재에 있어서,

[0029] 상기 R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 화학식(2)로 표시되는 실릴기인, 화합물.

[0030] [5] [1]의 기재에 있어서,

- [0031] 상기 R^1 은 수소원자이고, R^2 및 R^3 는 각각 화학식(2)로 표시되는 실릴기인, 화합물
- [0032]
- [0033] [6] [1]의 기재에 있어서,
- [0034] 상기 R^4 , R^5 및 R^6 는 각각, $C_1 \sim C_8$ 인 치환 또는 비치환 알킬기, $C_6 \sim C_{10}$ 인 치환 또는 비치환 아릴기, 또는, $C_7 \sim C_{14}$ 인 치환 또는 비치환 아릴알킬기인, 화합물.
- [0035] [7] [6]의 기재에 있어서,
- [0036] 상기 $C_6 \sim C_{10}$ 인 아릴기가 페닐기 또는 나프틸기인, 화합물.
- [0037] [8] [6]의 기재에 있어서,
- [0038] 상기 $C_7 \sim C_{14}$ 인 아릴알킬기가 벤질기, 페네틸기 또는 나프틸메틸기인, 화합물.
- [0039] [9] [1]의 기재에 있어서,
- [0040] 5-아자사이티딘 또는 2'-데옥시-5-아자사이티딘을 실릴할라이드 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화합물 또는 그 염의 제조 방법.
- [0041] [10] [1] 내지 [8] 중 어느 하나의 화합물 또는 그 염을 함유하는 의약 조성물.
- [0042] [11] [10]의 기재에 있어서,
- [0043] 골수종양세포의 증식 억제제인, 의약 조성물.
- [0044] [12] [10]의 기재에 있어서,
- [0045] 골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수종양의 예방 또는 치료제인, 의약 조성물.
- [0046] [13][1] 내지 [8] 중 어느 하나의 화합물 또는 그 염의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 골수종양세포의 증식억제방법.
- [0047] [14][1] 내지 [8] 중 어느 하나의 화합물 또는 그 염의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수종양의 예방 또는 치료방법.

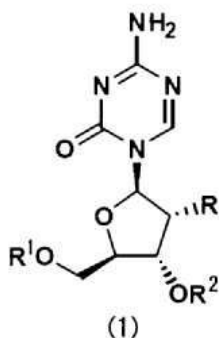
발명의 효과

- [0048] 본 발명에 의하면, 5-아자사이티딘 또는 그 2'-데옥시체의 당 부분 수산기를 실릴에테르화하면, 지용성이 높아 지므로 경구투여가 가능하고, 장부(腸部)에서 흡수된 후 혈중 또는 간장(肝臟) 내에서 대사효소 사이티딘 디아미나제에 의한 가수분해의 영향을 받지 않고 세포분열이 활발한 암세포 내에 삽입되며, 생리적 조건하(예를 들면, 37℃의 pH 5 ~ pH 7부근)에서 비효소적으로 서서히 가수분해되고, 대응하는 5-아자사이티딘류가 적절한 속도로 효율적으로 유리되며, 결과적으로 핵산 생합성 경로를 거쳐 RNA 및 DNA에 침투됨으로써 단백질 합성을 억제하거나, 살세포 작용을 나타내는 한편, 골수이형성 증후군을 포함하는 골수종양세포의 증식억제를 하는 것으로 다양한 골수종양 치료약으로서 기대할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

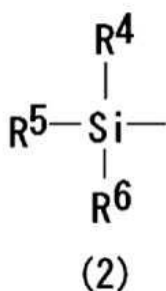
- [0049] 특히 언급하지 않는 한, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 용어는 이하에 서술하는 의미를 가진다.
- [0050] 본 발명의 화합물 또는 그 염

[0051] 본 발명의 화합물은 하기의 화학식(1)로 표시되는 화합물이다.



[0052]

[0053] 여기서, 상기 화학식 (1)의 R은 OR³기 또는 수소원자이고, R¹, R² 및 R³는 각각 수소원자 또는 하기 화학식 (2)의 실틸기이며,



[0054]

[0055] 상기 화학식 (2)의 실틸기는 각각 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기 중 하나인 R⁴, R⁵ 및 R⁶를 포함하는 것인, 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 그 염(단, R¹, R² 및 R³가 동시에 수소원자인 경우는 제외된다.).

[0056]

「알킬기」로는 특히 한정하지 않는 한, 포화 지방족 탄화수소기, 예를 들면, 탄소의 수가 1~20의 직쇄 또는 측쇄 형태의 알킬기를 나타내고, 예를 들면, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 1-메틸헥실기, 5-메틸헥실기, 1,1-디메틸펜틸기, 2,2-디메틸펜틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 1-에틸펜틸기, 2-에틸펜틸기, 1,1,3-트리메틸부틸기, 1,2,2-트리메틸부틸기, 1,3,3-트리메틸부틸기, 2,2,3-트리메틸부틸기, 2,3,3-트리메틸부틸기, 1-프로필부틸기, 1,1,2,2-테트라메틸프로필기, 옥틸기, 1-메틸헵틸기, 3-메틸헵틸기, 6-메틸헵틸기, 2-에틸헥실기, 5,5-디메틸헥실기, 2,4,4-트리메틸펜틸기, 1-에틸-1-메틸펜틸기, 노닐기, 1-메틸옥틸기, 2-메틸옥틸기, 3-메틸옥틸기, 7-메틸옥틸기, 1-에틸헵틸기, 1,1-디메틸헵틸기, 6,6-디메틸헵틸기, 데실기, 1-메틸노닐기, 2-메틸노닐기, 6-메틸노닐기, 1-에틸옥틸기, 1-프로필헵틸기, n-노닐기, n-데실 등의 기(基)를 들 수 있지만, C₁ ~ C₈인 알킬기가 바람직하다. C₁ ~ C₈인 알킬기의 바람직한 예는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 1-메틸헥실기, 5-메틸헥실기, 1,1-디메틸펜틸기, 2,2-디메틸펜틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 1-에틸펜틸기, 2-에틸펜틸기, 1,1,3-트리메틸부틸기, 1,2,2-트리메틸부틸기, 1,3,3-트리메틸부틸기, 2,2,3-트리메틸부틸기, 2,3,3-트리메틸부틸기, 1-프로필부틸기, 1,1,2,2-테트라메틸프로필기, 옥틸기 등이다.

[0057]

「아릴기」로는, 단환식 또는 이환식 방향족성 탄화수소를 나타내고, 바람직하게는, 예를 들면 페닐기, 나프틸기 등의 C₆ ~ C₁₀인 아릴기이고, 더욱 바람직하게는 페닐기이다.

[0058]

「아릴알킬기」로는, 아릴에 의해 치환된 알킬기를 의미한다. 바람직하게는, 페닐기가 치환된 C₁ ~ C₆인 알킬기이다. 페닐기가 치환된 C₁ ~ C₆인 알킬기의 예는, 벤질기, 1-페닐에틸기, 2-페닐에틸기, 3-페닐프로필기, 4-페닐부틸기, 5-페닐펜틸기, 6-페닐헥실기 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0059]

「치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 내지 치환 또는 비치환 아릴알킬기」로는, 치환이거나 비치환일 수 있다. 치환되어 있는 경우, 치환기는 상기 알킬기, 아릴기, 또는 아릴알킬기의 치환 가능한 위치에 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개 가질 수 있고, 치환기의 수가 2개 이상의 경우는, 각 치환기는 동일 또는

다를 수 있다. 치환기로는 알킬기, 할로젠원자, 시아노기, 니트로기 등을 들 수 있지만, 바람직한 치환기의 예는 알킬기 또는 할로젠이다.

[0060] 「할로젠 원자」로는, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등을 나타내고, 바람직한 예는, 불소 원자 및 염소 원자이다.

[0061] 본 발명의 화합물(1)의 염은, 약리학적으로 허용되는 염이면 어떠한 염이어도 된다. 화합물 (1)의 염으로는, 예를 들면 무기산염(예를 들면 염산염, 황산염, 브롬화수소산염(hydrobromide), 인산염 등), 유기산염(예를 들면, 아세트산염, 트리플루오로 아세트산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 프로피온산염, 구연산염, 주석산염, 젖산염, 옥살산염, 메타술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등) 등의 산 첨가염(산 부가염) 등을 들 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0062] 본 발명의 화합물(1)은, 결정(結晶)이어도 되고, 결정형이 단일이거나 복수 결정형의 혼합물이어도 된다. 결정은, 자체 공지된 결정화법을 적용하여 결정화함으로써 제조할 수 있다.

[0063] 또한, 본 발명의 화합물 (1)은 용매화물(예를 들면, 수화물 등)이어도 되고, 용매화물 및 무(無)용매화물(예를 들면, 비(非)수화물 등) 모두 화합물(1)에 포함된다.

[0064] 본 발명의 화합물(1)의 제조방법

[0065] 본 발명의 화합물(1)은, 예를 들면, 이하에 나타내는 방법 또는 이에 준하는 방법 등(예를 들면, Corey, E.J. et al., J. Am. Chem. Soc., 94, 6190, 1972; Morita, T. et al., Tetrahedron Lett., 21, 835, 1980; Y. Kita, et al., Tetrahedron Lett., 4311, 1979에 기재된 실릴에테르화 등. 총설로서 Lalonde, M., Chan, T.H., Synthesis, 817-845, 1985 등 참조)에 의해 제조할 수 있다.

[0066] 화합물(1) 또는 그 염은, 자체 공지된 방법 또는 그에 준하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 시판되는 5-아자사이티딘 또는 2'-데옥시-5-아자사이티딘을 적절한 용매 중, 염기 존재 하에 실릴할라이드 화합물과 반응시키는 것으로, 목적으로 하는 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체를 얻을 수 있다.

[0067] 실릴할라이드 화합물

[0068] 실릴할라이드 화합물의 종류는 특히 한정되지 않으며, 당업계에서 사용되는 것은 모두 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 예를 들면, 트리알킬실릴할라이드 화합물, 모노알킬디아릴실릴할라이드 화합물, 트리아릴실릴할라이드 화합물 등을 사용할 수 있다. 실릴할라이드 화합물이 알킬기를 가지는 경우에는, 알킬기로 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, 또는 tert-부틸기 등을 사용할 수 있다. 이들 중, 메틸기 또는 에틸기가 바람직하다. 실릴할라이드 화합물이 아릴기를 가지는 경우에는, 페닐기 등을 사용할 수 있다. 실릴할라이드 화합물을 구성하는 할로젠 원자로는 염소원자, 브롬원자, 또는 요오드원자 등을 사용할 수 있고, 염소원자를 사용하는 것이 바람직하다. 실릴할라이드 화합물로 보다 구체적으로는, 트리메틸실릴클로라이드(트리메틸클로로실란으로 불리는 경우도 있다. 이하 화합물에 대해서도 같다), 트리에틸실릴클로라이드, tert-부틸디메틸실릴클로라이드, tert-부틸디페닐실릴클로라이드, 트리페닐실릴클로라이드 등을 들 수 있다.

[0069] (염기)

[0070] 사용하는 염기로는 유기염기 및 무기염기를 들 수 있고, 유기염기로는 이에 한정되지 않지만, 트리에틸아민, N, N-디이소프로필에틸아민, 이미다졸, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), n-부틸리튬, 칼륨 tert-부톡사이드를 들 수 있으며, 이미다졸 및 피리딘이 바람직하다. 무기염기로는 이에 한정되지 않지만, 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨 또는 탄산세슘을 들 수 있다. 염기의 사용량으로는 원료 화합물의 당량 이상이 바람직하다. 더욱이 원료 화합물 1몰에 대해 통상 1.0 ~ 10.0 당량의 범위를 예시할 수 있지만, 바람직하게는 2.0 ~ 6.0 당량의 범위가 좋고, 보다 바람직하게는 2.0 ~ 4.0 당량의 범위인 것이 좋다.

[0071] (용매)

[0072] 반응의 원활한 진행 등의 관점에서, 본 발명의 반응은 용매의 존재 하에서 실시하는 것이 바람직하다. 본 발명의 반응에서의 용매는 반응이 진행되는 한, 어느 용매여도 된다.

[0073] 본 발명의 반응에서의 용매로는, 예를 들면, 아미드류(예를 들면, N,N-디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸아세트아미드(DMAC), N,N-디에틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈(NMP) 등, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸아세트아미드(DMAC), N-메틸피롤리돈(NMP), 보다 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드(DMF)), 설폭사

이드류(예를 들면, 디메틸설폭사이드(DMSO) 등),

[0074] 을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 용매의 사용량은 반응이 진행되는 한, 얼마의 양이라도 된다. 본 발명의 반응에서의 용매의 사용량은 당업자에 의해 적절하게 조정될 수 있다.

[0075] (반응온도)

[0076] 본 발명의 반응온도는 특히 제한되지 않는다. 일 예시로서, 수율의 향상, 부생성물의 억제, 및 경제적 효율성 등의 관점에서, $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ (즉, 마이너스 $20^{\circ}\text{C} \sim$ 플러스 50°C), 바람직하게는 $-10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ (즉, 마이너스 $10^{\circ}\text{C} \sim$ 플러스 30°C)의 범위를 예시할 수 있다.

[0077] (반응시간)

[0078] 본 발명의 반응시간은 특히 제한되지 않는다. 일 예시로서, 수율의 향상, 부생성물의 억제, 및 경제적 효율성 등의 관점에서, 0.5시간 \sim 120시간, 바람직하게는 1시간 \sim 72시간, 보다 바람직하게는 1시간 \sim 48시간, 더욱 바람직하게는 1시간 \sim 24시간의 범위를 예시할 수 있다. 그러나, 본 발명의 반응시간은 당업자에 의해 적절하게 조정될 수 있다.

[0079] 본 발명의 의약 조성물

[0080] 본 발명의 화합물 (1)은 그대로 또는 자체 공지된 방법에 의해 약리학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 의약 조성물로 하는 것으로, 포유동물(예, 인간, 원숭이, 고양이, 돼지, 말, 소, 생쥐, 쥐, 기니피그, 개, 토끼 등)에 대해 안전한 의약으로서 사용할 수 있다.

[0081] 여기에서 약리학적으로 허용되는 담체로는, 제제(製劑) 소재로서 관용의 각종 유기 또는 무기 담체 물질이 사용되고, 예를 들면, 고형 제제에서의 부형제, 윤활제(滑澤劑), 결합제 및 붕해제(崩壞劑); 액상 제제에서의 용제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제(等張化劑) 및 완충제; 등을 들 수 있다. 또한, 필요에 따라 방부제, 향산화제, 착색제, 감미제 등의 제제 첨가물을 사용할 수도 있다.

[0082] 의약 조성물의 제형으로 예를 들면, 정제, 캡슐제(소프트캡슐, 마이크로캡슐을 포함), 과립제, 산제, 시럽제, 유제, 현탁제, 지효(徐放)제 등의 경구제 등을 들 수 있고, 이들은 경구적으로 안전하게 투여할 수 있다. 또한, 액제 투여도 가능하므로 이에 한정되지 않는다.

[0083] 의약 조성물은 제제 기술 분야에서의 관용의 방법, 예를 들면 일본 약국방(Japanese Pharmacopoeia)에 기재된 방법 등에 의해 제조할 수 있다.

[0084] 본 발명의 화합물(1)의 용도

[0085] 본 발명의 화합물(1)은 많은 치료적 및 예방적 용도를 가진다. 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 화합물(1)은, 사이티딘 유사체 또는 유도체(예를 들면, 데시타빈(decitabine) 또는 아자사이티딘(azacytidine))에 의한 치료에 감수성을 가지는 매우 다양한 질환의 치료에 사용된다. 본 발명의 화합물(1)을 사용하여 치료할 수 있는 바람직한 적응증에는, 바람직하지 않은 또는 제어되지 않은(無制御) 세포분열을 수반하는 것이 포함된다. 그런 적응증에는, 혈액학적 이상, 양성종양, 각종 암(예를 들면, 원발성 종양 및 전이 종양), 재협착(예를 들면, 관상 동맥, 경동맥 및 뇌동맥 병소), 내피 세포의 이상 자극(죽상 경화증), 외과 수술에 의한 신체 조직의 상해, 이상 상처 치유, 이상 혈관 형성, 조직 섬유증을 일으키는 질환, 반복성 운동 이상, 고도로 혈관이 형성되지 않는 조직 이상, 및 기관 이식에 따른 증식성 반응이 포함된다.

[0086] 혈액학적 이상에는, 혈액 세포의 형성 이상 변화를 가져올 수 있는 혈구의 이상 증식 및 혈액학적 악성 질환(예를 들면, 각종 백혈병)이 포함된다. 혈액학적 이상의 예로, 급성류 골수구성 백혈병, 급성전 골수구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수 형성 부전 증후군 및 겸상 적혈구 빈혈이 포함되지만, 단, 이에 한정되지 않는다.

[0087] 몇몇 실시 형태에서, 본 발명의 화합물(1)을 사용하여 유전성 혈액 이상 및/또는 헤모글로빈 결손 이상(예를 들면, 겸상 적혈구 빈혈)을 포함하는 혈액 이상이 치료된다. 몇몇 실시 형태에서, 본 발명의 화합물(1)을 사용하여 암을 치료할 수 있다. 상기 암은 백혈병, 전(前)백혈병 및 기타 골수 관련 암, 예를 들면, 골수이형성 증후군(MDS)와 함께 폐암, 예를 들면, 비소세포 폐암(NSCL)이 포함된다. NSCL에는, 유표피암 또는 편평상피암, 선암 및 대형 세포암이 포함된다. MDS에는, 불응성 빈혈, 형질 전환 중의 과잉 아구를 가지는 불응성 빈혈, 및 골수 단구성 백혈병이 포함된다.

- [0088] 본 발명에서 사용되는 적절한 의약 조성물에는 활성 성분이 유효한 양으로, 즉 치료되는 증상(예를 들면, 혈액 이상(예를 들면, 겸상 적혈구 빈혈), MDS 및/또는 암(예를 들면, NSCL))으로 치료적 및/또는 예방적 목적을 달성하기 위해 유효한 양으로 존재하는 조성물이 포함된다.
- [0089] 본 발명에서 사용되는 의약 조성물은, 경구 투여용 제형으로 제공된다. 본 명세서에 있어서 제공되는 의약 조성물은 경구 투여를 위해, 고형, 반고형, 또는 액상 투여 제형으로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 경우, 경구 투여에는, 볼, 혀 및 설하 투여도 포함된다. 적절한 경구 투여 제형에는, 정제, 캡슐, 환제, 트로치(troches), 약용 캔디, 향수 제제, 카세(cachets)제, 펠렛제, 약물 첨가 추잉껌, 과립제, 원미(bulk powder), 발포 제제, 또는 비발포 분말 또는 과립제, 용액, 에멀전, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클(sprinkles), 엘릭시르제(elixirs), 및 시럽제가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 활성성분에 더해 의약 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 유동촉진제, 착색제, 색소 유주 저지제, 감미제 및 향미제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 1종 이상의 의약으로 허용할 수 있는 담체 또는 부형제를 포함하여도 된다.
- [0090] 의약 조성물 또는 제형 내의 본 발명의 화합물 (1)의 양은 예를 들면, 약 1mg ~ 약 2,000mg, 약 10mg ~ 약 2,000mg, 약 20mg ~ 약 2,000mg, 약 50mg ~ 약 1,000mg, 약 100mg ~ 약 500mg, 약 150mg ~ 약 500mg, 또는 약 150mg ~ 약 250mg의 범위이어도 된다.
- [0091] 본 발명의 화합물을 항암제로 사용하는 경우, 그 유효 투여량은 암의 성질, 암의 진행 정도, 치료 방침, 전이 정도, 종양의 양, 체중, 연령, 성별 및 환자의 (유전적) 인종적 배경 등에 의존하여 적절하게 선택할 수 있지만, 의약적 유효량은 일반적으로, 임상에서 관찰되는 증상, 암의 진행 정도 등의 요인에 따라 결정된다. 하루 투여량은 예를 들면, 사람에게 투여하는 경우, 약 0.01/kg ~ 약 10mg/kg(체중 60kg의 성인은 약 0.5mg ~ 약 500mg), 바람직하게는 약 0.05/kg ~ 약 5mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1/kg ~ 약 2mg/kg이다. 투여는 1번에 투여하거나 여러 번에 나누어 투여할 수 있다.
- [0092] 이리하여 얻은 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체에 대해, 사이티딘 디아미나제 존재 하에서의 안정성을 조사한 결과, 본 발명에 따른 유도체 중, 5'- 위치에 실릴에테르 기를 가지는 유도체(화학식 (1) 중, R¹이 3치환 실릴기이다.)는 어느 경우에도, 사이티딘 디아미나제 존재 하에서도 매우 안정적이라는 것이 판명되고, 이러한 5-아자사이티딘-5'-실릴에테르 유도체는 혈중 이나 간장에 있는 효소인 사이티딘 디아미나제에 의한 가수분해적 대사를 받기 어렵다는 것을 확인할 수 있었다. 한편, 5'-위치에 수산기를 가지는 5-아자사이티딘이나 그 2'-데옥시체(화학식(1)을 참조)는 동일한 조건하에서 30분 이내로 분해되었다.
- [0093] 또한, 이리하여 얻은 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체(화학식(1) 참조)에 대해, 생리적 조건에 가까운 환경 하(예를 들면, 37℃, PBS용액 중)에서 안정성을 조사한 결과, 본 발명에 따른 유도체 중, 실릴기에 직결된 치환기(R⁴, R⁵ 및 R⁶)를 적절하게 선택하면, 적당한 스피드로 가수분해되어, 대응하는 5-아자사이티딘류를 효율적으로 제공하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 적당한 스피드로 가수분해되는 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체는 항 골수종양 활성(예를 들면, 림프아종의 증식억제활성)을 나타내는 것도 확인할 수 있었다.
- [0094] 그 때문에, 상기 가수분해적 대사효소에 대한 높은 안정성을 가지고, 또한, 생리적 조건 하에서 적당한 가수분해 반응성을 가지는 본 발명에 따른 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체(화학식(1) 참조)는, 골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수 종양 치료약의 프로드러그가 될 수 있다.
- [0095] 그러한 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체(화학식 (1) 참조)의 제조와 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 안정성이나 PES용액 중의 가수분해 반응성에 관한 실험의 상세나 항 골수종양 활성에 대해, 이하에 나타낸다.
- [0096] {실시예}
- [0097] 이하에, 실시예를 들면 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만, 이에 본 발명이 한정되는 것은 아니다.
- [0098] 이하의 실시예에 있어서, 실온은 약 15~30℃를 의미한다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR은 일본전자 JMN-ECZ 400R을 사용하여 측정하고, CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃OD를 용매로 사용하여 내부표준 테트라메틸 실란에서의 화학적 이동(chemical shift) δ(ppm)을 나타낸다. 그 외의 본 명세서 중의 기호는, 이하를 의미한다. S: 일중선(singlet), D: 이중선(doublet), t: 삼중선(triplet), m: 다중선(multiplet), br: 브로드(broad), br S: 브로드 일중선(broad singlet), br t: 브로드 삼중선(broad triplet), J: 결합상수 또한, 각 화합물의 Mass는 Yamazen Smart Flash

MS system 장치를 사용하여 측정한 데이터이다.

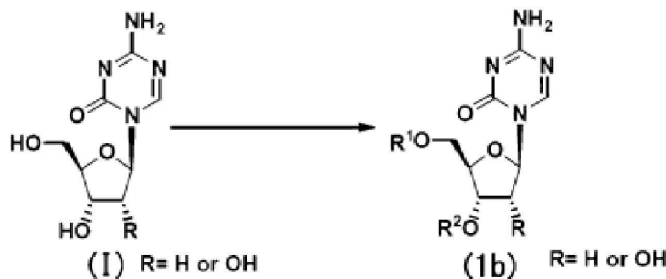
실시예 1

5'-(삼치환)실릴옥시-5-아자사이티딘류 (1a)의 합성

5-아자사이티딘류 (I) (1mM)의 무수 N'N-디메틸포름아미드(3ml)현탁액에 이미다졸(1.5mM)을 첨가한 후, 대응하는 실릴클로라이드(1.2mM)를 냉각 하에서 약 10분간 걸쳐서 적하하고, 다음으로, 서서히 실온으로 되돌리면서 원료가 소실될 때까지(약 1~17시간) 교반하였다. 그 반응액을 아세트산 에틸-포화식염수(2:1) 혼합액 50ml에 붓고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 그 추출액을 포화식염수 (10ml, 두번)로 세정한 후 무수황산나트륨으로 건조하고, 불용물을 제외한 추출액을 감압 건조하여 얻은 유상의 잔류물을 실리카 겔 팩 컬럼(Yamazen Smart Flash MS system 장치)로 분리 정제하는 것으로, 목적으로 하는 5-아자사이티딘류의 5'-치환 실릴에테르 유도체(화학식 (1a)) 중, R이 수산기 또는 수소원자이고, R¹이 삼치환 실릴기인 화합물.)을 백색분말로 분리할 수 있었다. 또한, 이후에 이것을 합성법 A라 한다.

실시예 2

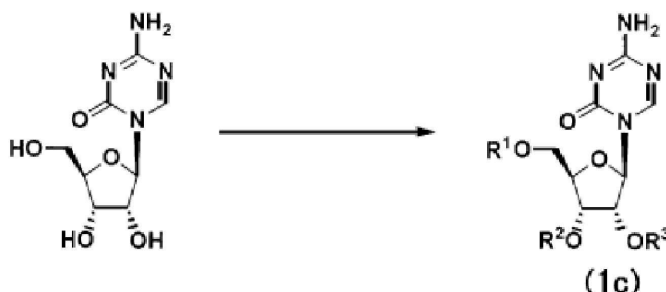
3', 5'-디(삼치환)실릴옥시-5-아자사이티딘류 (1b)의 합성



5-아자사이티딘류 (I) (1mM)의 무수 N'N-디메틸포름아미드(3ml) 현탁액에 이미다졸 (2mM)을 첨가한 후, 대응하는 실릴클로라이드(1.5mM)을 냉각 하에서 약 10분간 걸쳐서 적하하고, 다음으로, 서서히 실온으로 되돌리면서 원료가 소실될 때까지(수 시간) 교반하였다. 그 반응액을 아세트산 에틸-포화식염수(2:1) 혼합액 50ml에 붓고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 그 추출액을 포화식염수(10ml)로 두 번 세정한 후 무수황산나트륨 건조하고, 불용물을 제외한 추출액을 감압 건조하여 얻은 유상의 잔류물을 실리카 겔 팩 컬럼(Yamazen Smart Flash MS system 장치)로 분리 정제하는 것으로, 목적으로 하는 5-아자사이티딘류의 3', 5'-치환 실릴에테르 유도체 (화학식 (1b)) 중, R이 수산기 또는 수소원자이고, R¹ 및 R²가 삼치환 실릴기인 화합물.)을 백색분말로 분리할 수 있었다. 또한, 이후에 이것을 합성법 B라 한다.

실시예 3

2', 3', 5'-트리(삼치환)실릴옥시-5-아자사이티딘류 (1c)의 합성



5-아자사이티딘 (1mM)의 무수 N'N-디메틸포름아미드(2ml)현탁액에 이미다졸(4mM)를 첨가한 후, 대응하는 실릴클로라이드(3.5mM)을 냉각 하에서 약 10분간 걸쳐서 적하하고, 다음으로, 서서히 실온으로 되돌리면서 원료가 소실될 때 까지(수 시간) 교반하였다. 그 반응액에 아세트산 에틸-포화식염수(2:1) 혼합액 50ml에 붓고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 그 추출액을 포화식염수(10ml, 두 번)로 세정한 후 무수황산나트륨으로 건조하고, 불용물을 제외한 추출액을 감압 건조하여 얻은 유상의 잔류물을 실리카겔 팩 컬럼(Yamazen Smart Flash MS system 장치)

로 분리 정제하는 것으로, 목적으로 하는 5-아자사이티딘류의 2', 3', 5'-트리실릴에테르 유도체(화학식 (1c) 중, R¹, R² 및 R³가 삼치환 실릴기인 화합물.)를 백색분말로 분리할 수 있었다. 또한, 이후에 이를 합성법 C라 한다.

- [0110] 이하에서, 본 검토에서 얻은 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체에 관한 반응시간, 컬럼용출용매, 분리수율 이나 기기데이터를 나타낸다.
- [0111] 5'-O-트리메틸실릴-5-아자사이티딘(화합물A): 5'-O-Trimethylsilyl-5-azacytidine:(화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=Trimethylsilyl기)
- [0112] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 14%)
- [0113] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.53 (s, 1H), 6.20 (br, 1H), 5.81 (d, J= 3.2Hz, 1H), 5.69 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.87 (d, J= 10.8Hz, 1H), 3.72 (d, J= 10.8Hz, 1H), 3.45 (br, 1H), and 0.09 (s, 9H) ppm.
- [0114] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.7, 155.9, 155.5, 93.3, 87.8, 78.1, 72.6, 62.1, and -0.82 ppm.
- [0115] Mass: 317.2 (M⁺+1) (calcd. for C₁₁H₂₀N₄O₅Si, MW= 316.39).
- [0116] 5'-O-트리메틸실릴-2'-데옥시-5-아자사이티딘(화합물B): 5'-O-Trimethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine:
- [0117] (화학식 (1a) 중, R=H, R¹=Trimethylsilyl기)
- [0118] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계)
- [0119] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.66 (s, 1H), 6.13 (t, J= 6.0Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 3.67-4.02 (m, 9H), 2.34-2.50 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), and 0.14 (s, 9H) ppm.
- [0120] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, and 0.1 ppm.
- [0121] Mass: 301.3 (M⁺+1) (calculated for C₁₁H₂₀N₄O₄Si, MW= 300.13.)
- [0122] 5'-O-에틸디메틸실릴-5-아자사이티딘(화합물C): 5'-O-Ethylidimethylsilyl-5-azacytidine:
- [0123] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=Ethylidimethylsilyl기)
- [0124] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 12%)
- [0125] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 6.61 (br, 1H), 5.94 (br, 1H), 5.83 (d, J= 4.0Hz, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 2H), 3.91 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.74 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 0.92 (t, J= 8.0Hz, 3H), 0.56 (t, J= 8.0Hz, 2H), 0.09 (s, 3H), and 0.08 (s, 3H) ppm.
- [0126] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.5, 155.7, 155.6, 92.8, 87.3, 72.0, 62.0, 7.6, 6.6, and -3.03 ppm.
- [0127] Mass: 331.2 (M⁺+1) (calcd. for C₁₂H₂₂N₄O₅Si, MW= 330.41).
- [0128] 5'-O-이소프로필디메틸실릴-5-아자사이티딘(화합물D): 5'-O-(i-Propyldimethylsilyl)-5-azacytidine:
- [0129] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=i-Propyldimethylsilyl기)
- [0130] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 13%)
- [0131] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.08 (br, 1H), 5.85 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.92 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.6

and 2.4Hz, 1H), 3.72 (br, 1H), 0.93 (d, J= 6.8Hz, 6H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.07 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm.

[0132] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.4, 155.6, 155.4, 92.4, 87.0, 71.7, 62.2, 16.8, 16.7, 14.1, -4.7, and -4.8 ppm.

[0133] Mass: 345.2 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 344.44).

[0134] 5'-O-(터셔리-부틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물E): 5'-O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine:

[0135] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=t-Buthyldimethylsilyl기)

[0136] 합성법: A법(반응시간: 약 3시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 12%)

[0137] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (s, 1H), 6.32 (br, 1H), 5.81 (d, J= 3.6Hz, 1H), 5.76 (br, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.35 (d, J= 2.0Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.93 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J= 12.0 and 2.0Hz, 1H), 3.54 (br, 1H), 0.86 (s, 9H), and 0.06 (s, 6H) ppm.

[0138] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 167.2, 156.4, 156.0, 93.6, 88.2, 78.1, 72.8, 63.7, 26.5, 18.9, -5.0, and -5.1 ppm.

[0139] Mass: 359.2 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 358.47).

[0140] 5'-O-벤질디메틸실릴-5-아자사이티딘(화합물F): 5'-O-Benzyltrimethylsilyl-5-azacytidine:

[0141] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=Benzyltrimethylsilyl기)

[0142] 합성법: A법(반응시간: 약 17시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 23%)

[0143] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 6.18 (br, 1H), 5.77 (d, J= 4.0Hz, 1H), 5.67 (br, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.84 (dd, J= 8.0 and 2.4Hz, 1H), 3.68 (dd, J= 11.6 and 1.6Hz, 1H), 3.38 (br, 1H), 2.16 (s, 2H), 0.12 (s, 3H), and 0.11 (s, 3H) ppm.

[0144] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.6, 155.9, 155.4, 138.1, 128.5, 128.3, 124.7, 93.1, 87.5, 72.3, 62.5, 26.3, -2.53, and -2.58 ppm.

[0145] Mass: 393.2 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 392.48).

[0146] 5'-O-(노르말옥틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물G): 5'-O-(n-Octyldimethylsilyl)-5-azacytidine:

[0147] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=n-Octyldimethylsilyl기)

[0148] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 18%)

[0149] ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.78 (s, 1H), 5.79 (d, J= 1.6Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.07 (dt, J= 6.8 and 2.0Hz, 1H), 4.03 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J= 12.0 and 2.0Hz, 1H), 1.22-1.42 (m, 8H), 0.86-0.93 (m, 4H), 0.62-0.72 (m, 3H), 0.15 (s, 6H), and 0.14-0.18 (m, 2H) ppm.

[0150] ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ : 156.6, 156.0, 155.2, 90.8, 84.1, 75.2, 68.5, 60.5, 33.2, 31.8, 29.1, 29.0, 22.9, 22.4, 15.5, 13.1, -3.6, and -3.7 ppm.

[0151] Mass: 415.4 (M^+) (calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}$, MW= 414.23).

[0152] 5'-O-(노르말옥틸디메틸실릴)-2'-데옥시-5-아자사이티딘(화합물H): 5'-O-(n-Octyldimethylsilyl)-2'-deoxy-5-azacytidine:

- [0153] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=n-Octyldimethylsilyl기)
- [0154] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 24%)
- [0155] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.65 (s, 1H), 6.12 (t, J= 5.6Hz, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 2.45 (ddd, J= 13.6, 6.4, and 4.4Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 8H), 0.87-0.89 (m, 4H), 0.61-0.63 (m, 3H), and 0.12 (s, 6H).
- [0156] ¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 156.2, 155.8, 155.1, 87.9, 86.7, 70.5, 61.8, 41.6, 33.2, 31.8, 29.1, 22.4, 15.6, 13.1, -1.38, -2.96, -3.73, and -3.83 ppm.
- [0157] Mass: 399.3 (M⁺+1) (calculated for C₁₈H₃₄N₄O₄Si, MW= 398.23).
- [0158] 5'-O-(터셔리부틸디페닐실릴)-5-아자사이티딘(화합물I): 5'-O-(t-Buthyldiphenylsilyl)-5-azacitidine:
- [0159] (화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=t-Buthyldiphenylsilyl기)
- [0160] 합성법: A법(반응시간: 약 2시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 48%)
- [0161] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.63 (s, 1H), 7.69-7.72 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 6H), 5.81 (d, J= 2.4Hz, 1H), 4.32 (dd, J= 7.2 and 5.2Hz, 1H), 4.23 (dd, J= 5.2 and 2.4Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.82 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), and 1.08 (s, 9H) ppm.
- [0162] ¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 166.4, 155.5, 155.0, 135.4, 135.2, 132.5, 132.3, 129.6, 127.5, 90.8, 83.9, 74.7, 68.7, 62.5, and 26.0 ppm.
- [0163] Mass: 483.4 (M⁺+1) (calcd. for C₂₄H₃₀N₄O₅Si, MW= 482.60).
- [0164] 5'-O-트리에틸실릴-5-아자사이티딘(화합물J): 5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine:(화학식 (1a) 중, R=OH, R¹=Triethylsilyl기)
- [0165] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 10%)
- [0166] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.77 (s, 1H), 5.80 (d, J= 2.0Hz, 1H), 4.22 (dd, J= 6.8 and 4.8Hz, 1H), 4.15 (dd, J= 4.8 and 2.0Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.85 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 1.00 (t, J= 8.4Hz, 9H), and 0.67-0.74 (m, 6H) ppm.
- [0167] ¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 163.0, 152.3, 151.5, 87.1, 80.4, 71.6, 64.7, 57.1, 2.07, and 0.00 ppm.
- [0168] Mass: 359.2 (M⁺+1) (calcd. for C₁₄H₂₆N₄O₅Si, MW= 358.47).
- [0169] 5'-O-트리에틸실릴-2'-데옥시-5-아자사이티딘(화합물K): 5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine:
- [0170] (화학식 (1a) 중, R=H, R¹=Triethylsilyl기)
- [0171] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 81%)
- [0172] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.62 (s, 1H), 6.26 (t, J= 6.0Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J= 10.8 and 2.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.66 (br, 1H), 2.23 (dt, J= 12.0 and 6.4Hz, 1H), 0.96 (t, J= 8.0Hz, 9H), and 0.63 (t, J= 8.0Hz, 6H) ppm.
- [0173] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 166.3, 156.0, 154.1, 87.6, 86.8, 71.6, 62.3, 42.6, 6.7, and 4.1 ppm.

- [0174] Mass: 343.3 (M^+) (calcd. for $C_{14}H_{26}N_4O_4Si$, MW= 342.47).
- [0175] 5'-O-(이소프로필디에틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물L): 5'-O-(i-Propyldiethylsilyl)-5-azacytidine:
- [0176] (화학식 (1a) 중, R=OH, R^1 =i-Propyldiethylsilyl기)
- [0177] 합성법: A법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 21%)
- [0178] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.56 (s, 1H), 7.04 (br, 1H), 6.21 (br, 1H), 5.85 (d, J= 2.8Hz, 1H), 5.70 (br, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.98 (d, J= 11.2Hz, 1H), 3.81 (d, J= 11.2Hz, 1H), 3.79 (br, 1H), 0.93-0.99 (m, 13H), and 0.61-0.65 (m, 4H) ppm.
- [0179] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 166.4, 155.6, 155.5, 92.2, 87.0, 71.5, 62.5, 17.3, 17.2, 12.5, 7.0, 3.0, and 2.9 ppm.
- [0180] Mass: 373.3 (M^+) (calcd. for $C_{15}H_{28}N_4O_5Si$, MW= 372.49).
- [0181] 3',5'-디(O-트리메틸실릴)-2'-데옥시-5-아자사이티딘(화합물M):
- [0182] 3',5'-O-Di(O-trimethylsilyl)-2'-deoxy-5-azacytidine:(화학식 (1b) 중, R=H, $R^1=R^2$ =Trimethylsilyl기)
- [0183] 합성법: B법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-메탄올계, 분리수율: 70%)
- [0184] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.69 (s, 1H), 6.17 (dd, J= 6.4 and 4.4Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.36 (q, J= 5.6Hz, 1H), 3.94-3.96 (m, 1H), 3.88 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.71 (dd, J= 12.0 and 2.4Hz), 2.50 (q, J= 6.8Hz, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 0.16 (s, 9H), and 0.12 (s, 9H) ppm.
- [0185] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 166.4, 156.2, 154.0, 87.6, 86.6, 69.7, 60.8, 42.2, 0.10, and -0.69ppm.
- [0186] Mass: 373.3 (M^+) (calculated for $C_{14}H_{28}N_4O_4Si_2$, MW= 372.16.)
- [0187] 3',5'-디(O-노르말옥실디메틸실릴)-2'-데옥시-5-아자사이티딘(화합물N): 3',5'-Di(O-n-octyldimethylsilyl)-2'-deoxy-5-azacytidine:
- [0188] (화학식 (1b) 중, R=H, $R^1=R^2$ =n-Octyldimethylsilyl기)
- [0189] 합성법: B법(반응시간: 약 2시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 54%)
- [0190] 1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.61 (s, 1H), 6.10 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.46 (dd, J= 10.0 and 4.8Hz, 1H), 3.97 (dd, J= 6.4 and 2.8Hz, 1H), 3.88 (dd, J= 11.6 and 3.2Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 2.41 (dt, J= 13.6 and 6.0Hz, 1H), 2.24 (dt, J= 13.6 and 5.6Hz, 1H), 1.29-1.34 (m, 24H), 0.87-0.91 (m, 6H), 0.61-0.68 (m, 4H), 0.14 (s, 6H), and 0.12 (s, 6H) ppm.
- [0191] ^{13}C -NMR δ : 166.7, 155.8, 155.0, 88.0, 86.5, 70.8, 61.2, 41.6, 33.3, 31.8, 29.16, 29.12, 29.11, 23.0, 22.9, 22.4, 16.0, 15.6, 13.2, -2.78, -2.89, -3.57, and -3.75 ppm.
- [0192] Mass: 569.5 (M^+) (calculated for $C_{28}H_{56}N_4O_4Si_2$, MW= 568.38).
- [0193] 3',5'-디(O-트리에틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물P): 3',5'-Di(O-triethylsilyl)-5-azacytidine:(화학식 (1b) 중, R=OH, $R^1=R^2$ =Triethylsilyl기)
- [0194] 합성법: B법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 25%)
- [0195] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.58 (s, 1H), 6.43 (br, 1H), 5.92 (d, J= 3.2Hz, 1H), 5.58 (br, 1H), 4.34 (t, J= 5.2Hz, 1H), 4.12 (br, 1H), 4.08 (dt, J= 6.0 and 2.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J= 11.6 and 2.4Hz, 1H), 3.75

(dd, J= 11.2 and 2.4Hz, 1H), 3.09 (br, 1H), 0.97 (dt, J= 8.0 and 5.2Hz, 18H), and 0.61-0.70 (m, 12H) ppm.

[0196] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.2, 156.1, 154.0, 90.3, 84.9, 76.0, 70.2, 61.1, 6.73, 6.64, 4.62, and 4.10 ppm.

[0197] Mass: 473.4 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_2$, MW= 472.73).

[0198] 3',5'-디(0-트리에틸실릴)-2'-데옥시-아자사이티딘(화합물Q): 3',5'-Di(0-triethylsilyl)-2'-deoxy-5-azacytidine:

[0199] (화학식 (1b) 중, R=H, $R^1=R^2=\text{Triethylsilyl}$)

[0200] 합성법: B법(반응시간: 약 2시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 54%)

[0201] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (s, 1H), 6.19 (dd, J= 6.4 and 4.8Hz, 1H), 5.61 (br, 1H), 5.38 (br, 1H), 4.41 (q, J= 4.8Hz, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, J= 11.6 and 2.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J= 11.6 and 2.0Hz, 1H), 2.51 (dt, J= 13.2 and 6.0Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 18H), and 0.56-0.68 (m, 12H) ppm.

[0202] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.4, 156.2, 154.0, 88.0, 86.6, 70.2, 61.5, 42.7, 6.8, 4.7, and 4.2 ppm.

[0203] Mass: 457.4 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}_2$, MW= 456.73).

[0204] 2',3',5'-트리(0-트리메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물R): 2',3',5'-Tri(0-trimethylsilyl)-5-azacytidine:

[0205] (화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=\text{Trimethylsilyl}$)

[0206] 합성법: C법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 64%)

[0207] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.82 (s, 1H), 6.23 (br, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, J= 12.0 and 1.2Hz, 1H), 3.70 (dd, J= 11.6 and 1.2Hz, 1H), 0.20 (s, 9H), 0.19 (s, 9H), and 0.13 (s, 9H) ppm.

[0208] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.5, 156.4, 153.9, 91.2, 82.7, 76.4, 68.3, 59.3, 0.4, 0.2, and -0.7 ppm.

[0209] Mass: 461.3 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW 460.75).

[0210] 2',3',5'-트리(0-에틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물S): 2',3',5'-Tri(0-ethyldimethylsilyl)-5-azacytidine:(화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=\text{Dimethylethylsilyl}$)

[0211] 합성법: C법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 67%)

[0212] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.80 (s, 1H), 6.27 (br, 1H), 5.71 (d, J= 0.8Hz, 1H), 5.49 (br, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.01 (dd, J= 12.0 and 0.8Hz, 1H), 3.72 (dd, J= 11.6 and 0.8Hz, 1H), 0.90-1.01 (m, 9H), 0.57-0.74 (m, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), and 0.09 (s, 3H) ppm.

[0213] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 166.5, 156.3, 153.9, 91.1, 82.8, 68.4, 59.6, 8.6, 8.3, 7.7, 6.8, -1.8, -1.9, -2.1, -2.8, and -3.0 ppm.

[0214] Mass: 503.4 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 502.83).

[0215] 2',3',5'-트리(0-이소프로필디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물T): 2',3',5'-Tri(0-i-propyldimethylsilyl)-5-azacytidine:

- [0216] (화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=i$ -Propyldimethylsilyl기)
- [0217] 합성법: C법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 74%)
- [0218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (s, 1H), 6.68 (br, 1H), 5.71 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 5.55 (br, 1H), 4.09-4.17 (m, 3H), 4.03 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 0.92-1.02 (m, 21H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.07 (s, 6H) ppm.
- [0219] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.5, 156.2, 153.9, 90.9, 83.0, 76.4, 68.7, 59.9, 17.0, 16.9, 14.9, 14.6, 14.3, -3.4, -3.5, -3.9, -4.1, -4.5, and -4.8 ppm.
- [0220] Mass: 545.4 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 544.91).
- [0221] 2',3',5'-트리(0-터셔리-부틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물U): 2',3',5'-Tri(0-t-butyldimethylsilyl)-5-azacytidine:
- [0222] (화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=t$ -Butyldimethylsilyl기)
- [0223] 합성법: C법(반응시간: 약 15시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 67%)
- [0224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.73 (s, 1H), 6.46 (br, 1H), 5.73 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.17 (dd, $J=3.6$ and 1.6Hz , 1H), 4.06-4.13 (m, 3H), 3.80 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 0.5H), 3.77 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 0.5H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), and 0.06 (s, 3H) ppm.
- [0225] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 171.9, 161.7, 159.4, 95.9, 88.7, 81.5, 74.6, 66.3, 31.7, 31.4, 24.2, 23.6, 23.5, 1.45, 1.31, 0.52, 0.44, and 0.22 ppm.
- [0226] Mass: 587.5 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$ MW= 586.99).
- [0227] 2',3',5'-트리(0-트리에틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물V): 2',3',5'-Tri(0-triethylsilyl)-5-azacytidine:(화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=\text{Triethylsilyl}$ 기)
- [0228] 합성법: C법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 99%)
- [0229] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.78 (s, 1H), 5.87 (br, 1H), 5.73 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.04 (dd, $J=11.6$ and 1.6Hz , 1H), 3.77 (dd, $J=11.6$ and 1.2Hz , 1H), 0.92-1.01 (m, 27H), and 0.57-0.78 (m, 18H) ppm.
- [0230] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.4, 156.3, 153.8, 90.6, 83.0, 76.4, 68.8, 60.2, 6.82, 6.80, 6.74, 4.80, 4.75, and 4.07 ppm.
- [0231] Mass: 587.5 (M^+) (calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_3$, MW= 586.99).
- [0232] 2',3',5'-트리(0-이소프로필디에틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물W): 2',3',5'-Tri(0-i-propyldiethylsilyl)-5-azacytidine: (화학식 (1c) 중, $R^1=R^2=R^3=i$ -Propyldiethylsilyl기)
- [0233] 합성법: C법(반응시간: 약 1시간, 컬럼용출용매: 아세트산에틸-n-헥산계, 분리수율: 74%)
- [0234] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.76 (s, 1H), 6.38 (br, 1H), 5.75 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.07-4.22 (m, 4H), 3.81 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 0.94-1.05 (m, 36H), and 0.63-0.76 (m, 15H) ppm.
- [0235] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.4, 156.4, 153.9, 90.3, 83.2, 69.3, 60.6, 17.4, 17.3, 13.1, 13.0, 12.4, 7.2,

7.1, 7.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.0, and 2.8 ppm.

[0236] Mass: 629.5 ($M+1$) (calcd. for $C_{29}H_{60}N_4O_5Si_3$, MW= 629.07).

[0237] 실시예 4

[0238] 2',3'-디(0-터사리-부틸디메틸실릴)-5-아자사이티딘(화합물X): 2',3'-Di(0-butyldimethylsilyl)-5-azacytidine:

[0239] (화합식 (1c) 중, $R^1=H$, $R^2=R^3=t$ -Butyldimethylsilyl기)

[0240] 화합물U 200mg(0.34mM)을 무수 테트라하이드로퓨란 용액 5ml에 용해하고, 빙냉 하에 테트라부틸암모늄·플루오르라이드(1몰 농도의 테트라하이드로퓨란 용액)0.34ml(0.34mM)을 첨가하고, 2.5시간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸-포화식염수(2:1) 30ml로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 이 추출액을 포화식염수 10ml로 두 번 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 불용물을 여과하고, 감압 농축해서 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 넣고(클로로포름: 메탄올=10:1로 용출)분리 정제한 결과, 목적으로 하는 화합물(X)를 백색분말로 분리할 수 있었다(분리 수율: 37%).

[0241] 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.22 (s, 1H), 5.45 (br, 1H), 5.30 (d, J= 5.6Hz, 1H), 4.82 (dd, J= 6.0 and 4.8Hz, 1H), 4.23 (dd, J= 4.4 and 3.2Hz, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), and 0.02 (s, 3H) ppm.

[0242] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ : 170.9, 163.3, 158.6, 100.1, 92.1, 77.4, 76.8, 66.7, 30.7, 23.0, 22.8, 4.90, 0.43, 0.24, 0.10, and 0.00 ppm.

[0243] 시험예 1

[0244] 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체의 사이티딘 디아미나제에 대한 안정성

[0245] 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체(화합식 (1a)를 참조) 약 1mg을 아세토니트릴 1mL에 용해하고, 그 10 μ L를 PBS 1mL에 첨가하며, 얻어진 용액에 사이티딘 디아미나제의 PBS 용액 10 μ L를 첨가하고, 37℃에서 약 1시간 교반하였다. 그 반응액에 아세토니트릴 1mL를 첨가하고 원심분리하여 상등액을 HPLC 분석하였다. 예를 들면, 5'-O-(t-butyldimethylsilyl)-5-azacytidine(화합물E), 5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine(화합물J) 및 5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine(화합물K)의 경우의 분석결과를 표 1에 나타낸다.

[0246] 사이티딘 디아미나제: CDA(1-146aa), Human, His-tagged, Recombinant cytidine deaminase(ATGen사)

[0247] HPLC 측정조건:

[0248] 컬럼: CAPCELL PAK ADME

[0249] 4.6mM X 150mM, 입자사이즈: 3 μ m

[0250] 용출: 용출액A =10mM 포름산암모늄 함유 정제수

[0251] 용출액B = 아세토니트릴

[0252] A : B = 99 : 1→5 : 95, 30분간 그래디언트 모드(gradient mode)

[0253] 유출 속도: 1.0ml/분, 오븐 온도: 40℃

[0254] 검출기: UV240 nm

표 1

원료	HPLC 분석상에서의 변화
5-Azacytidine	30분후에는, 원료피크는 완전히 소실되었다.
2'-Deoxy-5-azacytidine	30분후에는, 원료피크는 완전히 소실되었다.
5'-O-(t-Butyldimethylsilyl)-5-azacytidine (화합물 E)	1시간후에도, 원료피크에 거의 변화가 인정되지 않았다.

5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine (화합물J)	1시간후에도, 원료피크에 거의 변화가 인정되지 않았다.
5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine (화합물K)	1시간후에도, 원료피크에 거의 변화가 인정되지 않았다.

[0256] 이와 같이, 본 발명에 따른 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체는, 사이티딘 디아미나제에 대해 매우 안정적이었다. 한편, 5-아자사이티딘 이나 2'-데옥시-5-아자사이티딘은 어떠한 경우에도, 상기 반응 조건하에서 완전히 소실되었다.

[0257] 시험예 2

[0258] 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체의 비효소적 가수분해

[0259] 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체(화합식 (1a)를 참조), 예를 들면, 5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine(화합물J) 약 1mg을 아세트니트릴 1mL에 용해하고, 그 5 μ L를 10mM PBS 용액 100 μ L에 첨가하여, 37 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 그 반응물을 경시적으로 HPLC 분석한 결과, 5-아자사이티딘의 생성을 확인할 수 있었고, 다른 분해물의 생성은 인정되지 않았다. 또한, 5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine(화합물K)의 경우도 같은 결과를 얻을 수 있었고, 대응하는 탈실릴체(2'-Deoxy-5-azacytidine)의 생성을 확인할 수 있었다.

[0260] 또한, HPLC 측정조건은, 시험예 1의 경우와 같은 분석 조건이다.

표 2

	5-Azacytidine or 2'-Deoxy-5-azacytidine (%)		
	4시간후	8시간후	24시간후
5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine (화합물J)	16	22	62
5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine (화합물K)	10	12	48

[0262] 시험예 3

[0263] 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체의 항 골수종양 활성

[0264] 골수종 세포 RPMI-8226(약 4000개) 함유 용액에 0.0033 μ M, 0.01 μ M, 0.033 μ M, 0.1 μ M, 0.33 μ M, 1 μ M, 3.3 μ M, 10 μ M, 33 μ M, 100 μ M 각 농도의 5-아자사이티딘류의 당 부분 실릴에테르 유도체 함유 용액을 첨가하고, RPMI-1640(10 % FBS and 1% Penn-strep 함유)배지(培地) 중에서 72시간 배양(incubation)한 후 세포의 수를 측정하여, 세포의 증식 억제 효과를 IC₅₀값으로 산출한다(Journal of Clinical Pathology, 2006, 59, 947-951.을 참조).

표 3

화합물	IC ₅₀ (μ M)
5'-O-Triethylsilyl-5-azacytidine (화합물J)	0.656
5'-O-Triethylsilyl-2'-deoxy-5-azacytidine (화합물K)	0.27
2'-Deoxy-5-azacytidine	0.03

산업상 이용가능성

[0266] 본 발명에 의하면, 골수이형성 증후군을 포함하는 다양한 골수종양 치료약으로 임상 사용되고 있는 주사제(5-아자사이티딘 및 2'-데옥시-5-아자사이티딘)을 대체할 수 있고, 또한 대사효소 사이티딘 디아미나제에 대한 높은 안정성을 가지는 프로드러그 화합물을 의료 현장에 약제로서 제공할 수 있다.